

Traditsioonilised ja uued ravimid aterogeense düslipideemia ravis

Margus Viigimaa^{1,2}

Kardiovaskulaarse riski kahandamise põhialuseks on LDL-kolesterooli sisalduse vähendamine. Statiinid on näidanud hulgalistes juhuslikustatud kliinilistes uuringutes tõhusust ja ohutust ning on muutunud sellega aterogeense düslipideemia valikravimiks. Vaatamata traditsioonilete ravimite optimaalsele kasutamisele jääb 60–80%-l residuaalrisk. PCSK9 (subtilisiini ja keksiini sarnase paraproteiini konverteas 9) monokloonsed antikehad avavad uue võimaluse LDL-kolesterooli sisalduse vähendamiseks täiendavalt 40–70% lisaks traditsioonilisele maksimaalsele ravile. Uuringufaasis on ka hulk teisi lipiidisisaldust vähendavaid ja HDL-kolesterooli sisaldust suurendavaid uusi ravimeid, kuid need vajavad tõendust ulatuslikes elulemusuuringutes. Kliinitsistid peavad hoidma silmad ja kõrvad lahti uute kliiniliste uuringute tulemuste ja eriti nende kaugtulemuste suhtes, et võimaldada oma patsientidele kõige tõhusamat ja ohutumat aterogeense düslipideemia ravi.

Viimase 25 aastaga on düslipideemia raviga saavutatud märkimisväärne edu ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete haiguste riski vähendamisel nii sekundaarses kui ka primaarses preventsis. Peamiselt on kardiovaskulaarse riski vähendamine seotud LDL-kolesterooli taseme langetamisega. Triglütseriidide sisalduse vähendamise ja HDL-kolesterooli taseme tõstmise positiivne toime kardiovaskulaarhaiguste riskile on vähem väljendunud.

TRADITSIOONILISED LIPIIDISISALDUST VÄHENDAVAD RAVIMID

Traditsiooniliste lipiidisisaldust vähendavate ravimite hulka kuuluvad statiinid, fibraadid, esetimiib, nikotiinhape ja resiinid.

Statiinid

Statiinid on olnud düslipideemia ravi kõige olulisem ravimiklass. Nad on olnud ulatuslikus kliinilises kasutuses alates 1987. aastast. Teadusuuringutel põhinev tõendus põhineb meditsiin ja selle alusel koostatud Euroopa ning Ameerika ravijuhendid osutavad üheselt statiinide tõhususele ja ohutusele ateroskleroosi ennetuses ja ravis. Näiteks avaldati tunnustatud teadusajakirjas Lancet kõige ulatuslikum 170 000 statiinravi saava patsiendi metaanalüüs, mille alusel statiinid, langetades LDL-kolesterooli taset 1 mmol/l, vähendavad

ateroskleroosiliste tüsistuste (südameinfarkt, ajuinsult jm) riski 20% ja 2–3 mmol/l vähenemise korral 40–50%. Vähkkasvajate ega dementsuse tekke risk uuringute alusel ei suurene (1).

Primaarses preventsis on statiinidega saavutatud absoluutse riski kahandamine vähem väljendunud, kuna ka kardiovaskulaarne risk on väiksem. Samas on suhtelise riski vähendamine sarnane sekundaarse preventsi uuringutes leituga. Kõige ulatuslikum Cochrane'i andmebaasi metaanalüüs statiinide kasutamise kohta primaarses preventsis avaldati 2013. aastal (2). Selles uuringus analüüsiti 19 juhuslikustatud uuringut 56 934 patsiendiga. Üldsuremus vähenes 1 mmol/l LDL-kolesterooli taseme languse korral 14%, kardiovaskulaarne risk 27% ja ajuinsult 22%.

Statiinid langetavad ka triglütseriidide taset 30–50% ja suurendavad HDL-kolesterooli väärtust 5–10%. Metaanalüüsides tulemused näitavad, et kliiniline kasu ei ole niivõrd seotud statiini tüübiga, kuivõrd LDL-kolesterooli sisalduse vähenemisega. Seega peame igapäevases praktikas valima patsiendile sobivaima statiini, arvestades LDL-kolesterooli taset, eesmärkväärtust ja kõrvaltoimete riski (3). Statiinide terapeutiline ekvivalentsus on toodud joonisel 1.

Osalt patsientidel esinevad kõrvaltoimed, nad ei saa pikemat aega satioone kasutada ja seega esineb statiinitalumatus. Euroopa

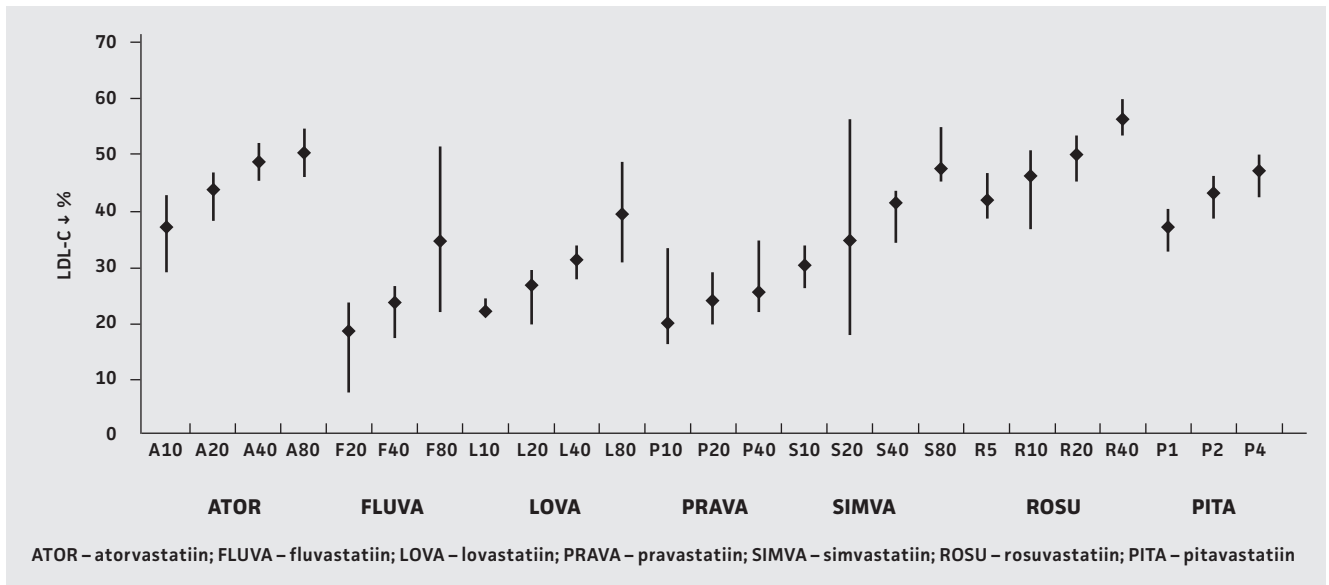
Eesti Arst 2016; 95(5):299–306

Saabunud toimetusse: 26.04.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 26.04.2016
Avaldatud internetis: 27.05.2016

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogiakeskus, ² TTU kardiovaskulaarse meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Margus Viigimaa
margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee

Võttesõnad:
aterogeenne düslipideemia, statiinid, PCSK9 inhibiitorid, uued lipiidisisaldust vähendavad ravimid



Joonis 1. Statiinide terapeutiline ekvivalentsus: LDL-kolesterooli protsentuaalne vähenemine erinevate annustega (3).

ateroskleroosiühingu konsensuslik seisukoht selles küsimuses avaldati 2015. aastal ajakirjas *European Heart Journal* (4). Peamiseks statiinide ärajätmise põhjuseks on statiinidest tingitud müopaatia.

Kreatiinkinaasi (CK) kontsentratsiooni 10kordne suurenemine on harv, kuid raske statiinide kõrvaltoime, mis esineb 0,1–0,01%-l haigetel. Valdav osa lihasekaebusi kulgeb vähesel määral kõrgenenud või isegi normaalsete CK väärtuste juures. Selliste haigete osakaal on umbes 10% ja enamiku puhul neist ei tule ravi katkestada. Peamiseks probleemideks on siin mitokondriaalsete ensüümide funktsiooni häirumine ja koensüüm Q10 sisalduse vähenemine. Seetõttu on otstarbekas lisada statiinravile ka koensüüm Q10, mis vähendab lihaskõrvaltoimete esinemist (5).

Maksaensüümide sisalduse suurenemist 3 korda tekib harva ja see on statiinravi katkestamise järel pöörduva iseloomuga (6). Statiinid põhjustavad mõningast diabeediriski suurenemist. Seda on leitud eriti suurte statiinidooside korral ja ülekaalulistel haigetel (7). Siiski kaalub kardiovaskulaarse riski vähenemine tagasihoidliku diabeediriski suurenemise mitu korda üle.

Möödukate kõrvaltoimete tekkimise korral soovitatakse maksimaalselt talutavale statiiniannusele esetimiibi või PCSK9 inhibiitorite lisamist või täieliku statiinitalumatuse korral nende ravimite kasutamist monoteeraapiana (8). Peab meeles pidama, et enamik

statiinide kasulikust toimest tekib väikse doosi statiiniga ja doosi kahekordistamine suurendab LDL-kolesterooli taset langetavat toimet ainult 6%. Statiinide talumatuse korral kasutatakse ka ülepäeviti manustamist. Selline strateegia on lipiidisisaldust vähendava toime saavutamiseks suhteliselt sobiv (9), kuigi kardiovaskulaarsete kaugtulemuste kohta tõendus põhiseid tulemusi ei ole.

Fibraadid

Fibraadid on peroksisoomi proliferaatori aktiveeritud retseptor α (PPAR- α) agonistid. Nende kliinilist tõhusust on tõestatud viies peamises uuringus: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs High density lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention study* (BIP), *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) ja *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) uuring (10, 11). Viimases uuringus lisati fenofibraat statiinravile.

Fibraatidel on Euroopa kardioloogiaühingu ja EASi juhiste alusel I klassi näidustus triglütseriidide sisalduse vähendamiseks (3). Lisaks on näidustuseks segatüüpi düslipideemia lisaravimina statiinidele, kui triglütseriidid on ebapiisavalt ohjatud. Fenofibraadil on soodne koostoime statiinidega, mida ei ole näiteks gemfibrosiilil (12).

Fenofibraadi ja statiinide kombinatsiooni efektiivsus ja suhteline ohutus muudab selle kasutamise atraktiivseks (13). USAs korraldatud SAFARI (*Simvastatin plus Fenofibrate*

for Combined Hyperlipidemia) uuring 618 kombineeritud hüperlipideemiaga patsiendil (triglütseriidid $\geq 1,7$ ja $\leq 5,6$ mmol/l ning LDL-kolesterool $> 3,4$ mmol/l) näitas fenofibraadi ja simvastatiini kombinatsiooni tunduvalt suuremat efektiivsust võrreldes simvastatiini monoteraapiaga (14). Äsja avaldatud Euroopa ekspertide konsensusliku seisukoha järgi on soovitatav fenofibraadi ja statiinide ravimkombinatsiooni kasutada aterogeense düslipideemia haigetel, kellel on vaatamata 3kuulisele statiinravile triglütseriidide sisaldus $> 2,3$ mmol/l (15). Selle näidustuse korral soovitatakse juurutada fikseeritud ravimikombinatsioonid (16).

Esetimiib

Esetimiib on esimene ravim, mis inhibeerib toidus sisalduva ja biliaarse kolesterooli imendumist peensooles, vähendamata samas rasvlahustavate toitainete resorptsiooni. See ravim sai FDA (USA Toidu- ja Raviameti) heakskiidu juba 2002. aastal. Esetimiibi kasutatakse valdavalt lisaravimina satiinide tarvitamisel, aga seda saab kasutada ka iseseisvalt (statiinitalumatuse korral). Ravim vähendab monoteraapiana LDL-kolesterooli sisaldust umbes 17% ja lisatuna statiinidele veel 15–20% (17).

Vaatamata arvestatavale LDL-kolesterooli taset langetavale toimele olid paljud klinitsistid skeptilised esetimiibi efektiivsuse suhtes kardiovaskulaarsete haiguste ennetamises. See skeptitsism leidis kinnitust 2008. aastal avaldatud uuringus „Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression“ (ENHANCE) (18). Selles 2 aastat väldanud uurimuses võrreldi perekondliku hüpertensiooni haigetel 80 mg simvastatiini efekti 10 mg esetimiibi või platseebo lisamisega statiinile. Vaatamata 1,3 mmol/l LDL-kolesterooli sisalduse erinevusele rühmiti, ei leitud erinevust unearteri *intima media* paksuse progressiooni ja kliiniliste tulemuste puhul.

Hiljuti avaldati 7aastase elulemusuuringu „Vytorin Efficacy International Trial“ (IMPROVE-IT) tulemused, milles osales üle 18 000 patsiendi (19). Euroopas tuntakse seda kombinatsioonravimit nimega Inergy. Uuriti, kas 10 mg esetimiibi lisamine 40 mg simvastatiinile ägedate koronaarsündroomidega patsientidel vähendab täiendavalt kardiovaskulaarset riski. Tulemused olid positiivsed. Esimest korda leiti, et peale statiinide on ka esetimiib ravim, mis LDL-

kolesterooli taseme täiendava langetamisega vähendab südameatakkide ja ajuinsuldi riski. See uuring kinnitab veel kord LDL-kolesterooli sisalduse vähendamise otsustavat tähendust südame-veresoonkonna haiguste riski kahamisele ja avab perspektiivid uutele LDL-kolesterooli sisaldust vähendavatele ravimitele, esmajoones PCSK9 inhibiitoritele.

Ameerika Kardioloogide Kolleeegiumi 2016. aasta konsensusliku otsuse alusel on esetimiibi kasutamine kombinatsioonis või statiinitalumatuse korral monoteraapiana pärast satiine järgmiseks valikuks (8).

Nikotiinhape

Nikotiinhappel on lai lipiide moduleeriv toimespekter. Annuses 2 g päevas vähendab nikotiinhape LDL-kolesterooli sisaldust 15–18%, triglütseriididel 20–40% ja unikaalse ravimina alfalipoproteiinil kuni 30%. Vaatamata sellele lõppes uuring negatiivse tulemusega. Nikotiinhape (koos punetust vähendava laropiprandiga) ei vähendanud lisaks statiinidele kardiovaskulaarset riski ja oli seotud kõrvaltoimete ohu olulise suurenemisega (20). Praeguseks ei ole Euroopas registreeritud ühtki nikotiinhappe preparaati.

Resiinid

Sapphappeid sünteesitakse maksas kolesteroolist. Resiinid ehk sapphapete sekvestrandid seovad sapphappeid sooles, vähendades kolesterooli absorptsiooni. Vanemad resiinid on kolestütaamin ja kolestipool ning uuem kolesevelaam. Need ravimid vähendavad LDL-kolesterooli sisaldust 18–25% (21). Resiinidel on ohtralt gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid ja neid peaaegu ei saa kasutada sekundaarses preventisioonis, sest nad pärsivad paljude ravimite imendumist.

Vaatamata atroskleroosiliste kardiovaskulaarsete haiguste riski vähenemisele jääb residuaalriski tase lubamatult kõrgeks (60–80%) ning see on stimuleerinud uute ravimite otsimist ja juurutamist kliinilises praktikas (22).

UUED KLIINILISELT KASUTATAVAD DÜSLIPIDEEMIA RAVIMID

PCSK9 inhibiitorid

PCSK9 (subtilisiini ja keksiini sarnase paraproteiini konverteas 9, inglise keeles *proprotein convertase subtilisin-keksin type 9*) oluline roll LDL-kolesterooli metabolismis

leiti kahe perekondliku hüperkolesteroleemiaga Prantsusmaa perekonna geenimutatsioone uurides (23). PCSK9 valgu avastasid samal aastal Kanada teadlased (24). Viidatud artiklitele järgnes hulk uuringuid, mis kinnitasid, et PCSK9 kõrge tase halvab LDLi retseptorite funktsiooni.

Kolm aastat hiljem avaldati uuring, milles näidati, et PCSK9 geenimutatsioonid, mis vähendavad selle valgu aktiivsust, kahan-davad oluliselt koronaartõve riski. Sellest ajast alustati intensiivseid uuringuid PCSK9 taseme vähendamiseks, et langetada LDL-kolesterooli taset ja kardiovaskulaarset riski (25). PCSK9 inhibiitorid mängivad kolesterooli metabolismis kesket rolli. Need ravimid suurendavad LDL-kolesterooli tagasihaaramist maksa, suurendades hepaatiliste LDL-retseptorite uuenemist ja aktiivsust. Sellega saavutatakse oluline LDL-kolesterooli taseme langus, kui need lisada statiinravile, ja seda väga soodsa ohutusprofiiliga.

Esimese PCSK9 inhibiitorite antikehade I faasi uuring avaldati 2012. aastal (26). Esimest korda leiti, et alirokumab vähendab LDL-kolesterooli taset üle 60% nii tervetel vabatahtlikel kui ka perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel. Analoogilised tulemused saadi ka evolokumabi ja boto-tsizumabiga (27). Tegemist on süstitavate monokloonsete antikehadega, mis võimaldavad lisatuna statiinravile täiendavalt langetada LDL-kolesterooli taset 60–75%.

PCSK9 inhibiitorite juurutamise ideeli-seks aluseks on statiiniuuringute metaana-lüüsid, milles on leitud, et ulatuslikum LDL-kolesterooli langus (alla 1,8 mmol/l ja isegi alla 1 mmol/l) vähendab kardiovas-kulaarset riski veelgi enam ilma oluliste kõrvaltoimete lisandumiseta. Need tule-mused peavad leidma kinnitust ulatuslikes III faasi juhuslikustatud kontrolluuringutes. Me ei tohi unustada tortsetrapiibi ja niat-siini uuringute kurbi kogemusi, milles triglütseriidide ja LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine ning HDL-kolesterooli taseme tõus ei resulteerinud suuremuse langusega, vaid tekitasid isegi kahju (28, 29).

Praeguseks arendatakse juba 20 PCSK9 inhibiitorit. Amgeni evolokumab (*Repatha*) ja Sanofi/Regeneroni alirokumab (*Praluent*) said 2015. aastal FDA ja Euroopa Ravimi-ameti (EMA) heakskiidu. Näidustusteks on homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoFH), heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HeFH), segatüüpi

hüperkolesteroleemia ja kliiniliselt aval-dunud kardiovaskulaarne haigus, mis nõuab täiendavat LDL-kolesterooli sisalduse vähen-damist. PCSK9 inhibiitoreid kasutatakse lisaks maksimaalsele statiinravile ning statiinitalumatutel ja statiinravi vastunäi-dustustega patsientidel monoterapiiana või kombineerituna teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega.

Äsja ajakirjas European Heart Journal avaldatud 17 juhuslikustatud kontrolli-uuringu metaanalüüsis, mis hõlmas 13 083 patsienti, leiti, et PCSK9 inhibiitorid langetavad LDL-kolesterooli taset keskmiselt 57% võrreldes platseeboga ja 36% võrreldes esetimiibiga (30). Üldsuresus oli statistili-selt oluliselt vähenenud, aga samas esines sagedamini neurokognitiivseid kõrvaltoimed.

Kuni praeguseni ei ole PCSK9 inhibi-iitorite III faasi elulemusuuringutes leitud olulisi kõrvaltoimeid. Peamiselt on leitud süstekoha reaktsiooni ja viirusinfektsiooni-laadseid sümptomeid. Potentsiaalseid neurokognitiivseid kõrvaltoimeid uuritakse põhjalikult. Evolokumabiga toimub uuring, mis on spetsiaalselt fookuseeritud neuro-kognitiivse funktsiooni uurimisele pikaajalise LDL-kolesterooli madala taseme tingimustes.

Evolokumab langetab LDL-kolesterooli taset statiinravil olevatel haigetel kuni 75% (31) ja statiinitalumatutel patsientidel kuni 56% (32). Lipiidisisaldust vähendav toime kestab vähemalt 52 nädalat ja kõrvaltoi-mete profiil on soodne (33). Evolokumab vähendab eelnevalt ravitud HeFH-haigete LDL-kolesterooli sisaldust täiendavalt 61% (34). Kokku osaleb evolokumabi arendamise programmis üle 35 000 patsiendi (35, 36, 37).

Äsja avaldatud uuringus võrreldi statiini-talumatutel haigetel subkutaanset evoloku-mabi (420 mg kuus) peroraalse esetimiibiga (10 mg päevas). 24. ravinädalal oli LDL-kolesterooli taseme langus evolokumabiga oluliselt suurem (52,8%) kui esetimiibiga (16,7%). Lihassümptomeid esines 28,8%-l esetimiibiga ravitud haigetest ja 20,7%-l evolokumabiga ravitud haigetest (38).

Alirokumab langetab LDL-kolesterooli taset > 50% (39). Selle ravimi arendamise programmi kuulub hulk olulisi uuringud (40).

Alirokumabi III faasi uuringus näidati täiendavat 62%-list LDL-kolesterooli taseme langust, kui alirokumab lisati statiinidele (41). Juba suhteliselt lühikese (78 nädalat) raviperioodi jooksul leiti statistiliselt usaldusväärne kardiovaskulaarse riski

vähenedamine. Alirokumabirühmas esines raviperioodi lõpuks kardiovaskulaarseid atakke 1,7%-l patsientidest ja platseeborühmas 3,3%-l ($p = 0,02$). Samas esines pisut rohkem süstekoha reaktsioone (5,9% vs. 4,2%), müalgia (5,4% vs. 2,9%) ja neurokognitiivseid häireid (1,2% vs. 0,5%).

Peamised patsiendirühmad PCSK9 inhibiitorite rakendamiseks on perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid, statiinitalumatud haiged ja ülisuure riskiga sekundaarse preventiooni patsiendid, kellel ei õnnestu LDL-kolesterooli eesmarkväärtust maksimaalse talutava statiinidoosiga saavutada.

On leitud, et statiinravi tõstab PCSK9 taset (42). Seega on PCSK9 inhibitsioonil statiinidega sünergistlik toime LDL-kolesterooli taseme langetamiseks. See toetab veelgi PCSK9 inhibiitorite kliinilist potentsiaali antiaterosklerootilise ravimina.

Ameerika Kardioloogide Kolleegeiumi 2016. a konsensusliku otsuse alusel on peale statiine ja esetimiibi kolmandaks valikuks PCSK9 inhibiitorite kasutamine kombinatsioonis või statiinitalumatuse korral monoterapiiana (8).

Lähiajal selgub, kui tõhusad evolokumab ja alirokumab kardiovaskulaarse riski vähendamisel on ning milline on täpselt nende ohutusprofiil. Uuring FOURIER lõpeb eeldatavasti juba 2016. aasta juulis ja tulemusi oodatakse Ameerika Südameassotsiatsiooni kongressiks novembris. Uuring ODYSSEY Outcomes lõpeb eeldatavasti 2017. aasta algul. Erilist äramärkimist väärib Eesti arstide ja patsientide aktiivne osalemine nendes uuringutes. Uuringus FOURIER osaleb Eestist 164 haiget ja uuringus ODYSSEY Outcomes 216 patsienti.

Teave käimasolevate kliiniliste elulemusuuringute kohta PCSK9 inhibiitoritega on toodud tabelis 1.

Äsja toimunud Ameerika Kardioloogide Kolleegeiumi kongressil 2016. aasta aprillis arutati ka farmakoökonomikat ja võrreldi alirokumabi 14 600 dollari ja evolokumabi 14 100 dollari suurust patsiendi aastast ravikulu saadava kasuga. Sellises hinnaklassis peab väga põhjalikult sobivaid patsiente valima. Ka Eestis on 1. aprillist 2016 evolokumab (Repatha) saadaval ja ravikuu maksumus (520 eurot) on veidi väiksem kui Ameerikas.

Lomitapiid ja mipomerseen

Lomitapiid on mikrosomaalse triglütseriidide transpordi proteiini (MTP) inhibiitor ja mipomerseen on apolipoproteiin B vastane oligonukleotiid

Lomitapiidi ja mipomerseeni kasutatakse homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravis täiskasvanutel. Lomitapiid (Lojuxta) sai müügiloo 2012. aastal ja mipomerseen (Kynamro) 2013. aastal. Lomitapiidi on uuritud kliinilistes uuringutes monoterapiiana ja kombinatsioonis atorvastatiini, esetimiibi ja fenofibraadiga. Seda preparaati kasutatakse lisaravimina lipiidaferesile või iseseisvalt.

Lomitapiid inhibeerib mikrosomaalset triglütseriidide transportivat proteiini, mis on vajalik väga väikse tihedusega lipoproteiinide (VLDL) moodustamiseks ja sekretsiooniks maksas. Ravim põhjustab LDL-kolesterooli ja apolipoproteiini taseme ulatusliku vähenemise. Mipomerseen on oligonukleotiid, mis degradeerib VLDLide hädavajalikku koostisosa apolipoproteiin B-d. III faasi uuringus 29 HoFH-patsiendil langetas lomitapiid lisaks olemasolevale

Tabel 1. Käimasolevad kliinilised elulemusuuringud PCSK9 inhibiitoritega

Uuring	Uuringuravim	Patsiendid	Esmane tulemusnäitaja	Uuringu pikkus
FOURIER	Evolokumab	27 000 kardiovaskulaarhaigusega patsienti; LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, maksimaalne statiinravi	KV-surm, MI, hospitaliseerimine ebastabiilse rinnaangiini tõttu, koronaarrevaskularisatsioon	60 kuud
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab	18 000 haiget, äge koronaarsündroom alla 1 aasta tagasi; LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, maksimaalne statiinravi	KV surm, mittefataalne MI, hospitaliseerimine ebastabiilse rinnaangiini tõttu, ajuinsult	64 kuud
SPIRE-1	Botsotsizumab	17 000 suure kardiovaskulaarse riskiga haiget, primaarne või sekundaarne preventioon; LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, lipiidisaldust vähendav ravi	Aeg kardiovaskulaarse atakini (KV-surm, mittefataalne MI, mittefataalne ajuinsult hospitaliseerimine ebastabiilse rinnaangiini tõttu)	60 kuud
SPIRE-2	Botsotsizumab	9000 suure kardiovaskulaarse riskiga haiget; LDL-C $\geq 2,58$ mmol/l, lipiidisaldust vähendav ravi	Aeg kardiovaskulaarse atakini (KV-surm, mittefataalne MI, mittefataalne ajuinsult hospitaliseerimine ebastabiilse rinnaangiini tõttu)	60 kuud

KV – kardiovaskulaarne, MI – müokardiinfarkt

maksimaalsele lipiidisisaldust vähendavale ravile LDL-kolesterooli taset täiendavalt 26. ravinädalal 50% ja 52. ravinädalal 38%.

Hepatotoksilisuse tõttu on nende ravimite väljakirjutamine piiratud ja lubatud ainult programmis „Risk Evaluation and Mitigation Strategy“ osalevatele FH-spetsialistidele (43).

ARENDAVAD RAVIMID DÜSLIPIDEEMIA RAVIS

CETP ehk kolesterüülestri ülekandevalgu inhibiitorid

Selle ravimirühmaga olid seotud väga suured ootused kardiovaskulaarse riski olulise vähendamise suhtes. HDL-kolesterooli taseme väga oluline tõstmine koos LDL-kolesterooli taseme langetamisega peaks andma kardiovaskulaarse riski väga suure vähenemise. Suure pettumusena lõppesid uuring tortsetrapiibiga ja daltsetrapiibiga negatiivse kaugtulemusega. Kolmandas elulemusuuringus osaleb 12 000 suure kardiovaskulaarse riskiga patsienti (44).

Äsja Ameerika Kardioloogide Kollegiumil (aprill 2016) avaldati uuringu tulemused evatsetrapiirühmas, kus suurenes HDL-kolesterooli sisaldus ülivõimsalt 160%, millega kaasnes oluline 35%-line LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine. Üllatavalt ei toonud sellised suurepärased muutused vereplasma lipiidides endaga kaasa mingeid kardiovaskulaarse suremuse, müokardiinfarkti esinemissageduse, koronaarveresoonte revaskulariseerimise vajaduse ega ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise sageduse muutusi. Selline uuringu esmane tulemusnäitaja oli 12,8%-l evatsetrapiibi- ja 12,7%-l platseeborühmas, seega oli tulemus peaaegu identne. Kolesterüülestri ülekandevalgu (CETP *cholesteryl ester transfer protein*) inhibiitorite negatiivsete uuringute tulemusena võime järeldada, et HDL-kolesterooli ei saa enam käsitleda kardiovaskulaarse riski surrogaatmarkerina.

Üllatava tulemusena suurenes kõrgtundlikul meetodil määratud C-reaktiivse valgu sisaldus (hsCRP) evatsetrapiibi saanud haigetel 4,6% ja samas vähenes see 8% platseeborühmas. Teise üllatusena esines evatsetrapiibi saanutel sagedamini hüpertensiooni. Süstoolse vererõhu erinevus rühmade vahel oli küll ainult 1 mm Hg (132 mm Hg vs. 131 mm Hg), kuid see oli statistiliselt usaldusväärne. Siiski on vererõhu

kõrgenemist leitud ka teiste CETP inhibiitoritega, eriti tortsetrapiibiga.

Ainsaks CETP inhibiitorite lootuseks on jäänud uuring, milles selgitatakse anatsetrapiibi toimet kardiovaskulaarsele ja üldsuresmusele. Tulemused avaldatakse järgmisel aastal.

Apoliporoteiin A1 mimeetikumid

HDL-kolesterool on tuntud kaitsetegur ateroskleroosi vastu. Apoliporoteiin A1 on küpse HDL-kolesterooli peamine komponent. Apoliporoteiin A1 mimeetikumid on perspektiivne arendamisel olev antiateroskleroosiline ravimiklass, mida on uuritud juba üle 10 aasta. Kliinilistes uuringutes on saavutatud ateroomi mahu mõningane vähenemine (45). Siiski on vara konstateerida, et see ravimiklass on ateroskleroosi ravis kliiniliselt oluline.

ETC (Esperion Therapeutics) 1002

Firma Esperion Therapeutics ravimil ETC 1002 on LDL-kolesterooli sisaldust vähendav toime, mis mõjustab kaht maksaensüümi: adenosin-trifosfaat-tsitraat-lüaasi ja adenosinmonofosfaadi aktiveeritud proteiinkinaasi. Sellega inhibeerub sterooli ja rasvhapete süntees. Firma Esperion Therapeutics ravimit TC 1002 on uuritud nii lisaravimina statiinidele kui ka statiinitalumatutel haigetel ja ilmnunud on hea ohutusprofiil (46).

DGAT inhibiitorid

Diglütseriidatsüültransferaas (DGAT) katalüüsib triglütseriidide sünteesi lõppfaasi. Arendatakse mitmeid ravimeid, millest pradiagastat on jõudnud II faasi uuringuteni. See ravim vähendab triglütseriidide sisaldust 41–70% ja on hästi talutav (47).

Niatsiini analoogid

Neil analoogidel on niatsiiniga sarnane toime, kuid oluliselt vähem kõrvaltoimeid ja parem ohutusprofiil. ARI-3037MO on jõudnud II faasi uuringuteni.

CER-001

Firma Cerenis Therapeutics ravim CER-001 on negatiivselt laetud lipoproteiini partikkel, millel on HDL-kolesterooliga sarnane toime. Perekondliku hüperkolesteroleemiaga haigetel on CER-001 kasutamisel lisaks maksimaalsele lipiidisisaldust vähendavale ravile leitud unearterite ateroskleroosi reduktsiooni (48).

KOKKUVÕTE

Viimase 25 aastaga on düslipideemia raviga saavutatud märkimisväärne edu ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete haiguste riski vähendamisel nii sekundaarses kui ka primaarses preventioonis. Peamiselt on kardiovaskulaarse riski vähenemine seotud LDL-kolesterooli taseme langetamisega. Traditsiooniliste lipiidisisaldust vähendavate ravimite hulka kuuluvad statiinid, fibraadid, esetimiib, nikotiinhape ja resiniinid.

Statiinid on olnud düslipideemia ravi kõige olulisem ravimiklass. Teadusuuringutel põhinev tõendus põhinev meditsiin ja selle alusel koostatud Euroopa ning Ameerika ravijuhendid osutavad üheselt statiinide heale tõhususele ja vähesele ohutusele ateroskleroosi ennetuses ja ravis. Vaatamata ateroskleroosiliste südame-veresoonkonnahaiguste riski vähenemisele jääb residuaalriski tase lubamatult kõrgeks (60–80%) ning see on soodustanud uute ravimite otsimist ja juurutamist kliinilises praktikas kasutamisse.

Teadlaste, ülikoolide ja ravimifirmade koostöös on valminud või arendamisel mitmeid paljulubavaid ateroogeense düslipideemia ravimeid, millest PCSK9 inhibiitorid võivad lähiajal tekitada suure läbimurde. Kliinitsistid peavad hoidma silmad ja kõrva lahti uute kliiniliste uuringute tulemuste ja eriti nende kaugtulemuste suhtes, et võimaldada oma patsientidele kõige tõhusamat ja ohumat ateroogeense düslipideemia ravi. Kõik perekondliku hüperkolesteroleemiaga haiged, ülikõrge riskiga patsiendid ja statiinitalumatud haiged on otstarbekas suunata kardioloogi (düslipideemiaspetsialisti) konsultatsioonile.

SUMMARY

Traditional and novel drugs in treatment of atherogenic dyslipidaemia

Margus Viigimaa^{1,2}

The LDL lowering therapies have a major role in reduction in cardiovascular events. Statins have been shown to be highly effective and safe in numerous randomized clinical trials, and have become the irreplaceable first-line treatment against atherogenic dyslipidemia. However, even with optimal

statin and other traditional treatment, there still remains 60% to 80% of residual cardiovascular risk. Monoclonal antibodies to proprotein convertasesubtilisin kexin type 9 (PCSK9) represent a new therapeutic option, reducing LDL cholesterol by an additional 40–70% on top of other lipid lowering therapies. Some more novel lipid-lowering therapies and HDL-raising interventions are emerging, however, they require large cardiovascular outcome trials. Clinicians should be aware of the results of outcome trials with novel drugs in treatment of atherogenic dyslipidaemia in order to offer the most efficacious and safe treatment to their patients.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
4. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
5. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit* 2014;20:2183–8.
6. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–71.
7. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–64.
8. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *JACC* 2016, doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519.
9. Kayikcioglu M, Ozerkan F, Soydan I. Effectiveness and safety of alternate-day simvastatin and fenofibrate on mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1999;83:1135–7.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
11. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
12. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280–7.
13. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
14. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
15. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015;19:1–12.
16. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *European Heart J Suppl* 2016;18:2–12.
17. Patel J, Sheehan V, Gurk-Turner C. Ezetimibe (Zetia): a new type of lipid-lowering agent. *Proceedings (Baylor University Medical Center)* 2003;16:354–8.

¹ Cardiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² Institute of Cardiovascular Medicine, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Margus Viigimaa
margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee

Keywords:
atherogenic dyslipidaemia, statins, PCSK9 inhibitors, novel lipid-lowering therapies

18. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2008;358:1431–43.
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
20. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
21. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
22. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
23. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
24. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L. The secretory proprotein convertase nueral apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928–33.
25. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New Engl J Med* 2006;354:1264–72.
26. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108–18.
27. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563–75.
28. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–22.
29. Boden WE, Sidhu MS, Toth PP. The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:141–58.
30. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536–45.
31. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870–82.
32. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–8.
33. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New Engl J Med* 2014;370:1809–19.
34. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
35. Malham BC, Goldberg AC. Cardiovascular risk reduction: the future of cholesterol lowering drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2016;26:62–9.
36. Stoeckenbrock RM, Kastelein JJ, Huijgen R. PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia. *BMC Medicine* 2015;13:1–6.
37. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:511–20.
38. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* Published online April 03, 2016. doi:10.1001/jama.2016.3608.
39. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* 2015;39:87–94.
40. Greig SL, Deeks ED. Alirocumab: a review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:141–52.
41. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
42. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012;53:2515–24.
43. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022–32.
44. Nicholls SJ, Lincoff AM, Barter PJ, et al. Assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: Rationale and design of the ACCELERATE trial. *Am Heart J* 2015;170:1061–9.
45. Tardif JC, Goggin J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675–82.
46. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:676–83.
47. Meyers C, Gaudet D, Tremblay K, et al. The DGAT1 inhibitor LQ908 decreases triglyceride levels in patients with the familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 2015;6:266–7.
48. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing HDL-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2015;169:736–42.

LÜHIDALT

Autismi esineb sagedamini vanemaealiste vanemate lastel

Taani, Israeli, Norra, Rootsi ning Lääne-Austraalia uurijate koostöös korraldatud populatsioonipõhises uuringus püüti selgitada lastel autismi esinemist sõltuvalt vanemate vanusest. Kokku oli vaatluse all 5 766 794 last, kes olid sündinud ajavahemikul 1985–2004. Aastatel 2004–2009 diagnoositi autism

30 902 lapsel. Ilmnes selge seos vanemate vanuse ja lapsel autismi kujunemise riski vahel. Lastel, kes olid sündinud ema 40.–49. eluaastal, oli 18% suurem autismirisk kui neil, kelle ema oli lapse sünni ajal vanuses 20–29 aastat. Samuti oli lapse autismirisk 18% suurem alla 20aastastel emadel. Oluline lapse autismiriski tegur oli ka isa vanus: lastel, kelle isa oli nende sünni ajal vanem kui 60 aastat, oli 66% suurem autismirisk

kui 20–29aastaste isade lastel. Laste autismiriski suurendas ka vanemate vanusevahe üle 10 aasta või enam. Vanemate vanusega seotud autismirisk ilmnes ühtmoodi nii poistel kui ka tütarlastel.

REFEREERITUD

Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry* 2016;21:693–700.